

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Canocord 4 mg
Canocord 8 mg
Canocord 16 mg
Canocord 32 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 4 mg candesartanum cilexetilum.
Jedna tableta obsahuje 8 mg candesartanum cilexetilum.
Jedna tableta obsahuje 16 mg candesartanum cilexetilum.
Jedna tableta obsahuje 32 mg candesartanum cilexetilum.

Pomocné látky:

	4 mg tableta	8 mg tableta	16 mg tableta	32 mg tableta
Laktosa	88,73 mg	84,93 mg	77,33 mg	154,66 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Canocord 4 mg: bílé, mírně bikonvexní, kulaté tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 8 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 16 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Canocord 32 mg: světle růžové, mírně bikonvexní, kulaté tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

Léčba dospělých pacientů se srdečním selháním a zhoršenou systolickou funkcí levé komory (ejekční frakce levé komory $\leq 40\%$) jako doplněk k léčbě ACE inhibitory nebo v případech intolerance ACE inhibitorů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování při hypertenzi

Doporučená počáteční a obvyklá udržovací dávka přípravku Canocord je 8 mg jednou denně. Většiny antihypertenzního účinku je dosaženo v průběhu 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátním způsobem kontrolován, lze dávku zvýšit na 16 mg jednou denně, až na maximálně 32 mg jednou denně. Léčbu je třeba upravovat podle odezvy krevního tlaku.

Přípravek Canocord se může také podávat s jinými antihypertenzivy. Byl prokázán aditivní antihypertenzní účinek přidáním hydrochlorothiazidu u různých dávek přípravku Canocord.

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava počáteční dávky.

Pacienti s deplecí intravaskulárního objemu

Počáteční dávka 4 mg se doporučuje u pacientů s rizikem hypotenze, jako jsou pacienti s možnou deplecí intravaskulárního objemu (viz bod 4.4).

Pacienti s poškozením funkce ledvin

Počáteční dávka 4 mg se doporučuje u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, včetně pacientů na hemodialýze. Dávka se má upravit v závislosti na reakci pacienta na léčbu. U pacientů s velmi závažným poškozením funkce ledvin nebo se selháním ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min) jsou klinické zkušenosti omezené (viz bod 4.4).

Pacienti s poškozením funkce jater

U pacientů s mírným anebo se středně závažným poškozením funkce jater se doporučuje počáteční dávka 4 mg jednou denně. Dávka se může upravit podle odpovědi na léčbu. Přípravek Canocord je kontraindikován u pacientů se závažným poškozením jater a/nebo cholestázou (viz body 4.3 a 5.2).

Pacienti černé pleti

Antihypertenzní účinek kandesartanu je u černošských pacientů v porovnání s ostatními pacienty nižší. Z tohoto důvodu může být na zabezpečení kontroly krevního tlaku u černošů potřebné častější zvýšení dávky přípravku Canocord a souběžná terapie, než je tomu u ostatních pacientů (viz bod 5.1).

Dávkování při srdečním selhání

Obvyklá doporučená počáteční dávka přípravku Canocord je 4 mg jednou denně. Postupné zvyšování na cílovou dávku 32 mg jednou denně (maximální dávka) nebo na nejvyšší tolerovanou dávku se provádí zdvojnásobením dávky v minimálně dvoutýdenních intervalech (viz bod 4.4). Hodnocení pacientů se srdečním selháním by mělo vždy zahrnovat přezkoumání funkce ledvin včetně monitorování sérového kreatininu a draslíku. Přípravek Canocord lze podávat souběžně s jinou léčbou srdečního selhání, včetně ACE inhibitorů, beta-blokátorů, diuretik a digitalisových glykosidů nebo kombinací těchto léčivých přípravků. Kombinace ACE inhibitorů, draslík šetřících diuretik (např. spironolakton) a přípravku Canocord se nedoporučuje a mělo by se o ní uvažovat pouze po pečlivém zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, poškozením ledvin nebo mírným až středně závažným poškozením jater není nutná žádná úprava počáteční dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Canocord v léčbě hypertenze a srdečního selhání nebyla u dětí ve věku od narození do 18 let stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Canocord se podává jednou denně nezávisle na příjmu potravy.

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna potravou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Těžká porucha funkce jater a/nebo cholestáza.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poškození ledvin

Stejně jako u jiných přípravků inhibujících systém renin-angiotensin-aldosteron lze u citlivých pacientů léčených přípravkem Canocord očekávat změny funkce ledvin.

V případě použití přípravku Canocord u hypertenzních pacientů s poškozením ledvin se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Zkušenosti s podáváním přípravku pacientům s velmi závažným poškozením nebo selháním ledvin jsou omezené (clearance kreatininu < 15 ml/min). V takových případech je třeba dávku opatrně titrovat při monitorování krevního tlaku.

Hodnocení pacientů se srdečním selháním by mělo zahrnovat i periodické hodnocení funkce ledvin, především u pacientů ve věku 75 let a starších, a u pacientů s poškozením funkce ledvin. Doporučuje se při počáteční titraci dávky přípravku Canocord monitorování sérového kreatininu a draslíku. Do klinického hodnocení pacientů se srdečním selháním nebyly zahrnuty subjekty se sérovým kreatininem > 265 $\mu\text{mol/l}$ (> 3 mg/dl).

Souběžná léčba s ACE inhibitorem při srdečním selhání

Riziko vzniku nežádoucích účinků, především poškození renální funkce a hyperkalémie, se může zvýšit, jestliže se kandesartan užívá v kombinaci s ACE inhibitorem (viz bod 4.8). Pacienti s touto léčbou mají být pravidelně a pečlivě sledováni.

Hemodialýza

Během dialýzy může být krevní tlak zvláště citlivý na blokádu AT_1 -receptoru, která nastává redukováním objemu plasmy a aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron. Z tohoto důvodu má být Canocord u pacientů na hemodialýze opatrně titrován při pečlivém monitorování krevního tlaku.

Stenóza renální artérie

Léčivé přípravky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin-aldosteron, zahrnující inhibitory receptoru pro angiotensin II (AIIIRA), mohou zvyšovat hladinu močoviny v krvi a sérový kreatinin u pacientů s oboustrannou stenózou renální artérie nebo stenózou renální artérie u solitární ledviny.

Transplantace ledvin

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Canocord pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Hypotenze

V průběhu léčby pacientů se srdečním selháním přípravkem Canocord se může vyskytnout hypotenze. K hypotenzii může dojít také u hypertenzních pacientů s deplecí intravaskulárního objemu, například u pacientů léčených vysokými dávkami diuretik. Na počátku léčby by se tedy mělo postupovat s opatrností a snažit se o úpravu hypovolémie.

Anestezie a chirurgický zákrok

U pacientů léčených antagonisty angiotenzinu II se může po dobu anestezie a chirurgického zákroku vyskytnout hypotenze na základě blokády renin-angiotenzinového systému. Ve velmi vzácných případech může jít o těžkou hypotenzi, která může vyžadovat podání intravenózních tekutin a/nebo vazopresorů.

Aortální a mitrální stenóza (obstrukční hypertrofická kardiomyopatie)

Podobně jako u jiných vasodilatancií je nutné věnovat speciální pozornost pacientům s hemodynamicky významnou aortální nebo mitrální stenózou nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obecně nereagují na antihypertenziva, která působí prostřednictvím inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Použití přípravku Canocord se proto u těchto pacientů nedoporučuje.

Hyperkalémie

Souběžné podávání přípravku Canocord a draslík šetřících diuretik, přípravků s obsahem draslíku, náhrad solí s obsahem draslíku nebo jiných léčiv, která mohou zvyšovat kalémii (např. heparin), může vyvolat zvýšení obsahu draslíku u pacientů s hypertenzí. Mělo by být prováděno pravidelné sledování hladin draslíku v séru.

U pacientů se srdečním selháním léčených přípravkem Canocord se může vyskytnout hyperkalémie. Kombinace ACE inhibitorů, draslík šetřících diuretik (jako je spironolakton) a přípravku Canocord se nedoporučuje a mělo by se o ní uvažovat pouze po pečlivém zhodnocení potenciálního prospěchu a rizika.

Těhotenství

Léčba AIIRA se v těhotenství nesmí nasazovat. Pacientky plánující otěhotnění musí být převedeny na alternativní způsoby léčby vysokého krevního tlaku se zavedeným bezpečnostním profilem v těhotenství, pokud není léčba AIIRA opravdu nezbytná. Při zjištění těhotenství se léčba AIIRA musí ihned ukončit, a pokud je to vhodné, musí se zahájit alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Všeobecně

U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisejí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. pacienti s těžkým městnavým srdečním selháním nebo primárním renálním onemocněním, včetně stenózy renální artérie), je léčba jinými léčivy, která ovlivňují tento systém, spojena s projevy akutní hypotenze, azotémie, oligurie a vzácně akutního renálního selhání. Tyto projevy nelze vyloučit ani u antagonistů angiotenzinu II. Podobně jako u jiných antihypertenziv může vést náhlé snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo aterosklerotickou cerebrovaskulární chorobou k infarktu myokardu nebo k náhlé mozkové cévní příhodě.

Antihypertenzivní účinek kandesartanu může být zvýšen jinými léčivými přípravky, které snižují krevní tlak, ať jsou již předepsány jako antihypertenziva, nebo v jiných indikacích.

Tento přípravek obsahuje laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktosy, vrozeným deficitem laktasy anebo s glukoso-galaktosovou malabsorpcí nesmějí tento lék užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V klinických studiích zaměřených na farmakokinetiku byl posuzován hydrochlorothiazid, warfarin, digoxin, perorální kontraceptiva (např. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin a enalapril. Nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce s jinými léčivy.

Souběžné podávání draslík šetřících diuretik, léků obsahujících draslík, náhrad solí obsahujících draslík, nebo jiných léků, které mohou zvyšovat koncentraci draslíku (např. heparin), může vést ke zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je to vhodné, je třeba zavést sledování sérového draslíku (viz bod 4.4).

Při současném podávání ACE inhibitorů a přípravků s lithiem byl pozorován reverzibilní vzestup koncentrací lithia v plasmě s projevy toxicity. Podobná interakce se může vyskytnout při současném podávání AIIRA. Použití kandesartanu s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nutná, doporučuje se pečlivě monitorovat plasmatické koncentrace lithia.

Při souběžném podávání AIIRA spolu s nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) (tj. selektivní COX-2 inhibitory, kyselina acetylsalicylová (> 3 g/den) a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzivního účinku.

Podobně jako u ACE inhibitorů může souběžné užívání AIIRA a NSAID vést ke zvýšení rizika zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, a dále ke zvýšení hladiny draslíku v séru, především u pacientů s již sníženou funkcí ledvin. Tato kombinace se má podávat opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit monitoring renálních funkcí ihned po zahájení souběžné léčby, a potom v pravidelných intervalech.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Používání AIIRA se během prvního trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Používání AIIRA je během 2. a 3. trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici ACE inhibitorům během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Ačkoli neexistují kontrolované epidemiologické údaje o riziku u AIIRA, mohou u této skupiny léčivých látek existovat podobná rizika. Pokud není pokračování léčby AIIRA považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se zavedeným profilem bezpečnosti pro použití v těhotenství. Je-li těhotenství diagnostikováno, léčba AIIRA musí být ihned ukončena, a je-li to vhodné, musí být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že expozice léčbě AIIRA ve druhém a třetím trimestru těhotenství vyvolává humánní fetotoxicitu (renální dysfunkce, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Pokud dojde k expozici AIIRA od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které užívaly AIIRA, musí být pečlivě sledovány z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože o používání přípravku Canocord během kojení nejsou k dispozici žádné informace, přípravek Canocord se nedoporučuje a přednost se dává alternativním způsobům léčby se zavedenějším profilem

bezpečnosti pro použití během kojení, zvláště při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie hodnotící vliv kandesartanu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nicméně je nutno vzít v úvahu, že se během léčby přípravkem Canocord mohou příležitostně vyskytnout závratě nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Léčba hypertenze

Výskyt nežádoucích účinků v kontrolovaných klinických studiích byl mírný a přechodný. Celkový výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce nebo věku. Nutnost přerušit léčbu v důsledku výskytu nežádoucích účinků byla podobná ve skupině s kandesartan-cilexetilem (3,1 %) a ve skupině s placebem (3,2 %).

V souhrnné analýze údajů z klinických studií u hypertenzních pacientů byly definovány nežádoucí účinky kandesartan-cilexetilu na základě výskytu nejméně o 1 % vyšším než výskyt při podávání placeba. Na základě této definice byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky závrat/vertigo, bolest hlavy a respirační infekce.

Tabulka níže uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh.

Četnosti výskytu používané v tabulkách v tomto bodě jsou:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Infekce dýchacích cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné	Hyperkalémie, hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Časté	Závrat/vertigo, bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Poškození ledvin včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Laboratorní nálezy

Obecně nebyl nalezen klinicky významný vliv podávání kandesartan-cilexetilu na rutinně stanovované laboratorní hodnoty. Podobně jako u ostatních inhibitorů systému renin-angiotenzin-aldosteron, bylo pozorováno malé snížení hladin hemoglobinu. Obvykle není nutné laboratorní monitorování pacientů léčených kandesartan-cilexetilem. Nicméně u pacientů s renálním poškozením se doporučuje provádět pravidelné sledování sérového draslíku a kreatininu.

Léčba srdečního selhání

Profil nežádoucích účinků kandesartan-cilexetilu u pacientů se srdečním selháním byl konzistentní s farmakologií léku a zdravotním stavem pacientů. V klinickém programu CHARM porovnávacím kandesartan-cilexetil v dávkách do 32 mg (n = 3 803) s placebem (n = 3 796), 21 % pacientů užívajících kandesartan-cilexetil a 16,1 % pacientů, kteří dostávali placebo, přerušilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly hyperkalémie, hypotenze a zhoršená funkce ledvin. Tyto případy byly častější u pacientů ve věku nad 70 let, u diabetiků nebo u jedinců léčených jinými léčivými přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, zvláště pak ACE inhibítorem a/nebo spironolaktonem.

Níže uvedená tabulka uvádí nežádoucí účinky z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalémie
	Velmi vzácné	Hyponatrémie
Poruchy nervového systému	Velmi vzácné	Závrať/vertigo, bolesti hlavy
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	Nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zvýšené hodnoty jaterních enzymů, abnormální funkce jater nebo hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi vzácné	Angioedém, vyrážka, kopřivka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	Bolesti zad, artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poruchy ledvin včetně selhání ledvin u citlivých pacientů (viz bod 4.4)

Laboratorní nálezy

Hyperkalémie a poškození funkcí ledvin jsou časté u pacientů léčených přípravkem Canocord v indikaci srdečního selhání. Doporučuje se pravidelné sledování sérového kreatininu a draslíku (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Symptomy

Na základě farmakologických účinků se lze domnívat, že hlavním projevem předávkování bude symptomatická hypotenze a závratě. V jednotlivých hlášených případech předávkování (až 672 mg kandesartan-cilexetilu) došlo k plnému uzdravení pacienta.

Léčba předávkování

Pokud je přítomna symptomatická hypotenze, je třeba zahájit symptomatickou léčbu a monitorovat vitální funkce. Pacient by měl být uložen v poloze na zádech s nohama výše než trup. Pokud toto opatření není dostatečné, měl by být zvětšen objem intravaskulární tekutiny podáním infúze, např. fyziologického roztoku. Pokud ani takto není dosaženo uspokojivého stavu pacienta, je třeba podat sympatomimetika.

Kandesartan nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotensinu II, samotní, ATC kód: C09CA06

Angiotenzin II je hlavním vazoaktivním hormonem systému renin-angiotensin-aldosteron a hraje významnou úlohu v patofyziologii hypertenze, srdečního selhání a jiných kardiovaskulárních onemocnění. Má také významnou úlohu v patogeneze orgánové hypertrofie a jiných orgánových poškození. Hlavní fyziologické účinky angiotensinu II (např. vazokonstrikce, stimulace sekrece aldosteronu, regulace vodní a minerálové homeostázy a stimulace buněčného růstu) jsou zprostředkovány stimulací receptoru typu 1 (AT₁).

Kandesartan-cilexetil je inaktivní prekursor léku vhodného pro perorální podání. Po podání se kandesartan-cilexetil v průběhu absorpce z gastrointestinálního traktu esterovou hydrolýzou rychle přeměňuje na farmakologicky aktivní metabolit, kandesartan. Kandesartan je AIIRA, selektivní pro receptory AT₁, s pevnou vazbou na tyto receptory a pomalou disociací z receptoru. Nemá agonistickou aktivitu.

Kandesartan neinhibuje ACE, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II a degraduje bradykinin. Neovlivňuje ACE a nezvyšuje koncentraci bradykininu nebo substance P. V kontrolovaných klinických studiích srovnávajících kandesartan a ACE inhibitory byla incidence kašle nižší ve skupině léčené kandesartan-cilexetilem. Kandesartan se neváže nebo neblokuje další receptory nebo jiná efektorová místa, která jsou důležitá v systému kardiovaskulárních regulačních mechanismů.

Antagonizace receptorů pro angiotenzin II (AT₁) vyvolává na dávce závislý vzestup plasmatických koncentrací reninu, angiotenzinu I a II a pokles plasmatických koncentrací aldosteronu.

Hypertenze

U pacientů s hypertenzí způsobuje kandesartan na dávce závislý dlouhodobý pokles arteriálního krevního tlaku. Antihypertenzní účinek je vyvolán poklesem systémové periferní rezistence, bez reflexního zvýšení krevního tepu. Nejsou žádné poznatky o tom, že by po prvním podání docházelo ke vzniku významné hypotenze, resp. tzv. "rebound" fenoménu po přerušení léčby.

Po jednorázovém podání kandesartan-cilexetilu se projeví antihypertenzní účinek v průběhu 2 hodin. Po opakovaném podání je maximálního antihypertenzního účinku, bez ohledu na podávanou dávku,

dosaženo v průběhu 4 týdnů a antihypertenzní účinek je trvalý. Výsledky metaanalýzy ukázaly na skutečnost, že průměrný efekt zvýšení dávky z 16 mg na 32 mg jednou denně byl nízký. Při započtení interindividuální variability se u některých pacientů dá očekávat více než průměrný efekt. Podáním kandesartan-cilexetilu jednou denně se účinně a plynule snížení krevního tlaku udržuje po dobu 24 hodin, s malými rozdíly mezi maximálními a minimálními hodnotami TK naměřenými mezi podáním jednotlivých dávek. Antihypertenzní účinek a tolerabilita kandesartanu a losartanu byly porovnávány ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích u 1 268 pacientů s lehkou až středně těžkou hypertenzí. Nejnižší dosažená redukce krevního tlaku (systola/diastola) byla 13,1/10,5 mmHg pro kandesartan-cilexetil 32 mg jednou denně a 10,0/8,7 mmHg pro draselnou sůl losartanu 100 mg jednou denně (rozdíl v redukci krevního tlaku 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kombinace kandesartan-cilexetilu s hydrochlorothiazidem má aditivní účinek na snížení krevního tlaku. Zvýšení antihypertenzního účinku je pozorováno také při kombinaci kandesartan-cilexetilu s amlodipinem nebo felodipinem.

Kandesartan je stejně účinný u všech pacientů bez ohledu na věk nebo pohlaví. Léky blokující renin-angiotenzin-aldosteronový systém mají méně výrazný antihypertenzní účinek u černochů než u ostatních pacientů (obvykle jde o „nizko-reninovou“ populaci). Týká se to i kandesartanu. V otevřeném klinickém hodnocení, kterého se zúčastnilo 5 156 pacientů s diastolickou hypertenzí, bylo snížení krevního tlaku po dobu léčby kandesartanem signifikantně nižší u černochů, než u ostatních pacientů (14,4/10,3 mmHg proti 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartan zvyšuje průtok krve ledvinami a udržuje nebo zvyšuje glomerulární filtrační rychlost (GFR), zatímco renální vaskulární rezistenci a filtrační frakci snižuje. V tříměsíčním klinickém hodnocení u hypertoniků s diabetem mellitus 2. typu a s mikroalbuminurií zredukovala antihypertenzní medikace kandesartan-cilexetilem vylučování albuminu močí (poměr albumin/kreatinin průměrně 30 %, 95%ní interval spolehlivosti 15 až 42 %). V současnosti nejsou k dispozici údaje o vlivu kandesartanu na progresi diabetické nefropatie.

V randomizovaném klinickém hodnocení u 4 937 starších pacientů (věk 70 – 89, z toho 21 % 80letých a starších) s mírnou až středně závažnou hypertenzí trvající v průměru 3,7 let byl sledován účinek kandesartan-cilexetilu podávaného jednou denně v dávce 8 – 16 mg (průměrně 12 mg) na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (SCOPE - Study on Cognition and Prognosis in the Elderly). Pacienti užívali kandesartan-cilexetil nebo placebo spolu s další antihypertenzní léčbou, přidanou podle potřeby. Ve skupině pacientů, kteří užívali kandesartan, klesl krevní tlak ze 166/90 na 145/80 mmHg, v kontrolní skupině ze 167/90 na 149/82 mmHg. V primárních koncových ukazatelích, při závažných kardiovaskulárních příhodách (kardiovaskulární mortalita, ischemická mozková příhoda a infarkt myokardu bez smrtelných následků) nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. Vyskytlo se 26,7 příhod na 1 000 pacientoroků ve skupině pacientů léčených kandesartanem, v porovnání s 30 případy na 1 000 pacientoroků v kontrolní skupině (relativní riziko 0,89, 95 % CI 0,75 až 1,06, $p = 0,19$).

Srdeční selhání

Tak, jak bylo zjištěno v programu CHARM – Candesartan in Heart failure - Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, léčba kandesartan-cilexetilem snižuje mortalitu, redukuje hospitalizaci z důvodů srdečního selhání a zlepšuje symptomy u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory.

Tento placebem kontrolovaný, dvojitě zaslepený studijní program u pacientů s chronickým selháním srdce (CHF) u pacientů s funkčním stupněm NYHA II-IV sestával ze tří samostatných studií: CHARM-Alternative (n = 2 028) u pacientů s LVEF ≤ 40 % neléčených inhibitory ACE kvůli intoleranci (hlavně kvůli kašli, 72 %); CHARM-Added (n = 2 548) u pacientů s LVEF ≤ 40 % léčených inhibitory ACE a CHARM-Preserved (n = 3 023) u pacientů s LVEF ≤ 40 %. Pacienti s optimální základní terapií byli randomizováni do skupiny užívající placebo anebo do skupiny užívající kandesartan-cilexetil (v dávce od 4 mg anebo 8 mg jednou denně do 32 mg jednou denně,

anebo v nejvyšší tolerované dávce, s průměrnou dávkou 24 mg), v mediáně sledování 37,7 měsíců. Po šesti měsících léčby 63,3 % pacientů užívajících kandesartan-cilexetil (89 %) bylo na cílové dávce 32 mg.

Ve studii CHARM-Alternative byl souborný koncový parametr (composite endpoint) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání signifikantně snížený u kandesartanu v porovnání s placebem (hazard ratio (HR) 0,77, 95 % CI 0,67-0,89, $p < 0,001$), což odpovídá 23%nímu relativnímu snížení rizika. U 33 % pacientů na kandesartanu (95% CI: 30,1 až 36,0) a 40,0 % pacientů na placebo (95% CI: 37,0 až 43,1) se objevil tento cílový parametr, absolutní rozdíl 7,0 % (95% CI: 11,2 až 2,8). 14 pacientů bylo v průběhu studie nutno ošetřit, jednoho pacienta s cílem zabránit úmrtí na kardiovaskulární příhodu, ostatní byli hospitalizováni kvůli léčbě srdečního selhání. Souborný koncový parametr (composite endpoint) mortality ze všech příčin anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání byly také signifikantně snížené u kandesartanu (HR 0,80, 95 % CI 0,70 - 0,92, $p = 0,001$). U 36,6 % pacientů léčených kandesartanem (95% CI: 33,7 až 39,7) a 42,7 % pacientů léčených placebem (95% CI: 39,6 až 45,8) se vyskytnul tento cílový parametr, absolutní rozdíl 6,0 % (95% CI: 10,3 až 1,8). Mortalita i morbidita (hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání), jako složky těchto souborných koncových parametrů (composite endpoints) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu.

Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení v klasifikaci NYHA ($p = 0,008$).

Ve studii CHARM-Added byl souborný koncový parametr (composite endpoint) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání signifikantně snížený u kandesartanu v porovnání s placebem (HR 0,85, 95 % CI 0,75 - 0,96, $p = 0,011$), což odpovídá relativnímu snížení rizika o 15 %. U 37,9 % (95% CI: 35,2 až 40,6) pacientů léčených kandesartanem a 42,3 % (95% CI: 39,6 až 45,1) pacientů léčených placebem se objevil tento cílový parametr, absolutní rozdíl 4,4 % (95% CI: 8,2 až 0,6). 23 pacientů bylo v průběhu studie nutno ošetřit, jednoho pacienta s cílem zabránit úmrtí na kardiovaskulární příhodu, ostatní byli hospitalizováni kvůli léčbě srdečního selhání. Souborný koncový parametr (composite endpoint) mortality ze všech příčin anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání byly také signifikantně snížené u kandesartanu (HR 0,87, 95 % CI 0,78 - 0,98, $p = 0,021$). U 42,2 % pacientů léčených kandesartanem (95% CI: 39,5 až 45,0) a 46,1 % pacientů léčených placebem (95% CI: 43,4 až 48,9) se vyskytnul tento cílový parametr, absolutní rozdíl 3,9 % (95% CI: 7,8 až 0,1). Mortalita i morbidita jako složky těchto souborných koncových parametrů (composite endpoints) přispěly k příznivým účinkům kandesartanu. Léčba kandesartan-cilexetilem vedla ke zlepšení v klasifikaci NYHA ($p = 0,020$).

Ve studii CHARM-Preserved bylo dosaženo statisticky signifikantní redukce v souborném koncovém parametru (composite endpoint) kardiovaskulární mortality anebo první hospitalizace kvůli chronickému srdečnímu selhání (HR 0,89, 95 % CI 0,77 - 1,03, $p = 0,118$). Numerická redukce byla způsobena sníženým počtem hospitalizací z důvodu chronického srdečního selhání.

Mortalita z jakéhokoliv důvodu nebyla statisticky signifikantní při posuzování samostatně v každé ze tří CHARM studií. Mortalita z jakéhokoliv důvodu se však posuzovala také v souborné populaci: CHARM-Alternative a CHARM-Added (HR 0,88, 95 % CI 0,79 - 0,98, $p = 0,018$), a rovněž ve všech třech studiích (HR 0,91, 95 % CI 0,83 - 1,00, $p = 0,055$).

Příznivý účinek kandesartanu na kardiovaskulární mortalitu a hospitalizaci kvůli chronickému srdečnímu selhání byl podobný bez ohledu na věk, pohlaví a souběžnou léčbu. Kandesartan byl účinný i u pacientů užívajících souběžně beta-blokátory a ACE-inhibitory a příznivého účinku bylo dosaženo bez ohledu na to, jestli pacienti užívali nebo neužívali ACE-inhibitory v cílových dávkách doporučených léčebnými směrnici (guidelines).

U pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou systolickou funkcí levé komory (LVEF ≤ 40 %) snižuje kandesartan systémovou cévní rezistenci a plicní kapilární tlak v zaklínění, zvyšuje plasmatickou reninovou aktivitu a koncentraci angiotenzinu II, a snižuje hladiny aldosteronu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po perorálním podání je kandesartan-cilexetil přeměňován na vlastní léčivou látku kandesartan. Po perorálním podání roztoku kandesartan-cilexetilu je průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti asi 40 %. Relativní biologická dostupnost po podání tablet je v porovnání se stejným perorálním roztokem 34 % s velmi malou variabilitou. Odhadovaná absolutní biologická dostupnost tabletové lékové formy je 14 %. Průměrný čas dosažení maximální plasmatické koncentrace (C_{max}) po podání tablet je 3 - 4 hodiny. Plasmatické koncentrace kandesartanu se lineárně zvyšují s dávkou v rozmezí terapeutických dávek. Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetiky kandesartanu v závislosti na pohlaví. Plocha pod křivkou koncentrací kandesartanu v plasmě v závislosti na čase (AUC) není významně ovlivněna příjmem potravy.

Kandesartan je z více než 99 % vázán na plasmatické bílkoviny. Zdánlivý distribuční objem kandesartanu je $0,1 \text{ l.kg}^{-1}$.

Biologická dostupnost kandesartanu není ovlivněna potravou.

Biotransformace a eliminace

Kandesartan je eliminován převážně v nezměněné formě močí a žlučí a pouze v menší míře je metabolizován v játrech (CYP2C9). Dostupné interakční studie neukazují na ovlivnění CYP2C9 a CYP3A4. Na základě *in vitro* údajů se *in vivo* neočekává interakce s léčivými, jejichž metabolismus je zprostředkován isoenzymy cytochromu P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A4. Terminální poločas eliminace kandesartanu je asi 9 hodin. Po opakovaném podání nedochází ke kumulaci léčiva.

Celková plasmatická clearance kandesartanu je asi $0,37 \text{ ml/min/kg}$, renální clearance je asi $0,19 \text{ ml/min/kg}$. Na renální eliminaci kandesartanu se podílí jak glomerulární filtrace, tak aktivní tubulární sekrece. Po perorálním podání ^{14}C -kandesartan-cilexetilu je 26 % dávky vyloučeno močí jako kandesartan a 7 % jako neaktivní metabolity, zatímco asi 56 % dávky je vyloučeno stolicí jako kandesartan a 10 % jako neaktivní metabolity.

Farmakokinetika u vybraných populací

U starších lidí (nad 65 let) se ve srovnání s mladými zvyšuje hodnota C_{max} , resp. AUC o 50 %, resp. 80 %. Vliv podané dávky kandesartan-cilexetilu na krevní tlak i frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou však v obou věkových skupinách podobné (viz bod 4.2).

Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin bylo u pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin po opakovaném podání přípravku pozorováno zvýšení hodnot C_{max} a AUC o 50 %, resp. 70 %, ale hodnoty $t_{1/2}$ byly srovnatelné se zdravými jedinci. Odpovídající hodnoty u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin byly zvýšeny o 50 %, resp. 110 %. Konečné hodnoty $t_{1/2}$ kandesartanu byly u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin dvojnásobné. AUC kandesartanu u hemodialyzovaných pacientů je podobná jako u pacientů s těžkou renální insuficiencí.

Ve dvou studiích s pacienty s mírným až středně závažným poškozením funkce jater bylo pozorováno zvýšení hodnot AUC kandesartanu, v jedné studii přibližně o 20 %, ve druhé studii přibližně o 80 % (viz bod 4.2). Nejsou žádné zkušenosti u pacientů se závažným poškozením funkce jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neexistuje žádný důkaz abnormální systémové či lokální orgánové toxicity při klinicky relevantním dávkování. V předklinických bezpečnostních studiích vykazoval kandesartan ve vysokých dávkách účinek na ledviny a na parametry červeného krevního obrazu u myší, potkanů, psů a opic. Kandesartan působil redukci parametrů červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit). Účinky na ledviny (jako např. intersticiální nefritida, dilatace tubulů, basofilní tubuly, zvýšení plasmatických koncentrací urey a kreatininu) vyvolané kandesartanem mohou být sekundární v důsledku hypotenze, vedoucí k alteraci perfúze ledvin. Kandesartan může též vyvolat hyperplazii/hypertrofii juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny jsou důsledkem farmakologického účinku kandesartanu. Nezdá se, že by hyperplazie/hypertrofie renálních juxtaglomerulárních buněk byla klinicky relevantní při použití terapeutických dávek kandesartanu.

V pokročilých stádiích těhotenství byla pozorována fetotoxicita (viz bod 4.6).

Na základě zkoušek mutagenity *in vitro* a *in vivo* je nepravděpodobné, že by kandesartan vykazoval mutagenní či klastogenní aktivitu při klinickém použití. Kancerogenita kandesartanu nebyla dokázána.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Kukuřičný škrob
Makrogol 8000
Hyprolosa
Vápenatá sůl karmelosy
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172) – (jen u tablet 8, 16 a 32 mg)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/AL blistr
Velikost balení: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tablet, krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.
Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Canocord 4 mg : 58/564/11-C

Canocord 8 mg : 58/565/11-C

Canocord 16 mg : 58/566/11-C

Canocord 32 mg : 58/567/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

31.8.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.04.2012